



DESARROLLO | DR. ALVANO, SEBASTIÁN.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS SOBRE ANTIDEPRESIVOS

DR. ALVANO, SEBASTIÁN

Curriculum vitae

. Médico Diploma de Honor, *UBA*
. Médico Psiquiatra Universitario, *UBA*
. Cofundador, Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología, *Universidad Favaloro*
. Doc. adscripto, 1º Cát. de Farmacología, *Facultad de Medicina, UBA*
. Fellow of the American Psychiatric Assoc., *APA*
. Fellow of the International College of Neuropsychopharmacology, *CINP*
. Presidente honorario y Miembro del Consejo Asesor de la Asoc. de Psicofarmacología y Neurociencia Arg., *APNA*
. www.sebastianalvano.com.ar

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS SOBRE ANTIDEPRESIVOS

Según las estadísticas, Estados Unidos es el país del mundo con el mayor porcentaje de personas que toma antidepresivos. Sin embargo, la eficacia de estos medicamentos se ha debatido fuertemente en los últimos años.

Resolver esta discusión ha sido difícil y el problema no se debe a la falta de investigaciones ya que existe una alta evidencia científica, apoyada por cientos de **Ensayos Controlados y Aleatorizados (ECA´s)** sobre antidepresivos.

Una forma que se ha planteado para solucionar esta problemática es la utilización de metaanálisis en red. El término metaanálisis fue utilizado por primera vez por **Gene V. Glass** en 1976 para referirse al *"análisis estadístico de una serie de resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con la finalidad de integrarlos".* Por su parte, la técnica de metaanálisis en red, permite que se comparen múltiples tratamientos tanto directamente como indirectamente entre los distintos estudios con un fármaco de comparación común.[1]

Recientemente se publicó la revisión sistemática y metaanálisis en red más exhaustiva realizados hasta la actualidad sobre la eficacia y aceptabilidad comparativas de antidepresivos para el tratamiento agudo de adultos con TDM *(Cipriani 2018).* El cual es un profundo esfuerzo para sortear los obstáculos del pasado.[2]

Durante tres artículos desplegaremos los puntos más sobresalientes de este trabajo, enriqueciéndolo con otros artículos.

En esta primera publicación desarrollaremos la discusión sobre la eficacia de los antidepresivos, donde el trabajo de *Cipriani (2018)* deja demostrada definitivamente la utilidad terapéutica de estos medicamentos.

La controversia sobre la eficacia de los antidepresivos comenzó en el 2008 cuando un grupo de investigadores *(Turner et al; 2008),* realizó un metaanálisis de **ECA** de antidepresivos registrados ante la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos *(United States Food and Drug Administration [FDA])* como evidencia para respaldar la autorización de comercialización o cambios en el etiquetado. Las empresas debían entregar los resultados de los estudios clínicos registrados ante la **FDA** independientemente del resultado. [(1)(3)]

Los investigadores encontraron **74 ECA´s** con más de **12.564 pacientes,** para medicamentos aprobados entre **1987** y **2004.** Casi la mitad de esos análisis clínicos **(38/74)** tuvieron resultados *"positivos"*, en el sentido de que mostraron una diferencia estadísticamente significativa, en relación con el placebo; todos menos uno de estos ensayos se publicaron en revistas científicas.

La otra mitad de los **ECA (36/74)** fueron considerados por la **FDA** como *"negativos"*, lo cual significa que la droga activa no se separó del placebo, o cuestionables. De estos, no fueron publicados **22 estudios,** 3 se publicaron como negativos, y el resto (11 estudios), se publicó de tal manera que los resultados parecieran *"positivos", según los autores.*

En este sentido cabe destacar que la **vortioxetina** es uno de los pocos fármacos que ha presentado desde su lanzamiento (30/9/2013), tanto los estudios positivos como los negativos.

Se han realizado **23 ensayos** clínicos de fase 2/3 con vortioxetina informados en **Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.**[(4) (5)], incluidos los **12 estudios** aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo, de **6/8 semanas** realizados para investigar su eficacia a corto plazo en el **TDM** en adultos.[(4)] Dentro de estos, la droga presenta **4 ECA´s** *(Jain et al., 2013, Takeda et al., 2013, Mahableshwarkar et al., 2013, Mahableshwarkar et al.,2015 b)* que no hallaron diferencias significativas con placebo, los cuales pueden llegar a **5** si tomamos el estudio de *Baldwin et al., (2012)* considerado fallido.
Aún teniendo en cuenta que la metodología de muchos de estos estudios es discutida, ya que la dosis de vortioxetina utilizada fueron bajas, estos **ECA´s** negativos son superados por al menos **2 estudios** positivos cada uno; existiendo **10 ECA´s positivos** y diferentes metaanálisis de todos los estudios disponibles que demuestran superioridad frente al placebo, cumpliendo de esta manera con los requisitos para cumplir con la máxima categoría de evidencia ("A"), según la **Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica** *(World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP).*

Considerando esto y su perfil de seguridad, las últimas guías de la **Red Canadiense para el Tratamiento de los trastornos del Estado de Ánimo y de Ansiedad** *(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* **[CANMAT]***),* refieren a la **vortioxetina** como de 1º línea de recomendación, además de mencionar que la droga presenta **nivel de evidencia 1** en el **TDM** asociado con síntomas cognitivos (6)

Un segundo metaanálisis publicado en el 2008 *(Kirsch 2008)* también usó datos de la **FDA**, pero los investigadores plantearon una pregunta diferente con relación al estudio de Turner y colaboradores.

En este trabajo se quería saber si la eficacia de los antidepresivos se relacionaba con los niveles basales de depresión de los pacientes. Para esto se realizó una búsqueda que incluyó **47 ECA`s,** de los cuales **12 fueron excluidos** por falta de datos, quedando **35,** sobre los cuales se realizó un metaanálisis que analizó la información de los mismos *(con un total de* **5133 pacientes,** *de los cuales* **3292** *recibían alguna medicación y* **1841** *estaban en el grupo placebo)* para **4 fármacos aprobados por la FDA** entre 1987 y 1999: fluoxetina, nefazodona, paroxetina y venlafaxina.

En este estudio se observó que las diferencias **droga-placebo** en la eficacia antidepresiva aumenta en función de la severidad de la línea de base pero, en general, fueron relativamente pequeñas, incluso para los pacientes con depresión severa. La mayor relación entre la severidad inicial y la eficacia antidepresiva es atribuible a la disminución de la capacidad de respuesta al placebo en pacientes con depresión muy severa, en lugar de a un aumento de la capacidad de respuesta a la medicación. La eficacia del fármaco no cambió como una función de la severidad inicial, mientras que la eficacia del placebo disminuyó a medida que esta aumentó.[(1)(7)]

El mensaje obtenido a partir de estos dos estudios *(Turner 2008 y Kirsch 2008)* era que la eficacia de los antidepresivos se había exagerado, y que el beneficio podría estar limitado a muchos menos pacientes.

Estos puntos, entre otros, se señalaron en un artículo escrito por **John Ioannidis,** jefe del *Departamento de Higiene y epidemiología de la University of Ioannina School of Medicine,* en la revista *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* en 2008, denominado *"Effectiveness of Antidepressants: An Evidence Myth Constructed From a Thousand Randomized Trials?"*[(8)]

Allí se argumentaba que los diseños de los estudios, las poblaciones seleccionadas, y en especial la corta duración de muchos de ellos, los sesgaba hacia resultados positivos.

También sostenía que aunque muchos estudios llegaban a tener una *"significancia estadística",* en cuanto a que la droga se separaba de placebo, no lograban ser relevantes en el ámbito clínico; esto es, no tenían una *"Significación clínica".*

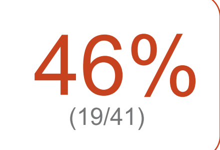
Argumentaba además que se sabía muy poco sobre los daños a largo plazo y que se presentaba información sesgada en los datos publicados.

Por otro lado, los fundamentos antes mencionados para criticar la eficacia de los antidepresivos fueron refutados por diferentes trabajos:

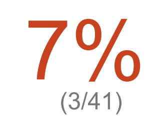
OBJECIONES A LAS CRÍTICAS

El primer trabajo de *Turner y colaboradores (2008)* fue rebatido por el reanálisis de los metaanálisis de *Hart y col. (2012).* En este trabajo se identificaron los **ECA** con los datos de resultados no publicados para fármacos que fueron aprobados por la **FDA** entre 2001 y 2002. Luego, para cada medicamento se realizaron revisiones sistemáticas de metaanálisis mediante búsquedas en Medline, Embase y la Cochrane Library, hasta noviembre de 2010. Finalmente, se volvieron a analizar los **42 metaanálisis** (**41** *sobre resultados de eficacia y* **1** *sobre resultados de daño)* para **9 medicamentos.**

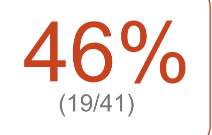
En general, la adición de trabajos no publicados provocó:



(19/41) **de los metaanálisis menor eficacia del fármaco.**



(3/41) **idéntica eficacia.**



(19/41) **mayor eficacia.**

Así, se demostró que la inclusión de datos no publicados no siempre fue en desfavor de la droga, sino que muchas otras veces mejoró los resultados, con lo que los autores concluyeron que el efecto de incluir resultados de trabajos no publicados por la **FDA** varía según el fármaco[(1)(9)].

Por su parte, el metaanálisis de *Kirsch y col. (2008)* fue objetado por diferentes trabajos y fue fuente de distintos debates. En 2009, *Williams y col.* demostraron que la eficacia de los antidepresivos fue muy superior al placebo en la prevención de las recaídas.

Por medio de un metaanálisis que incorporó los 11 ECA`s más recientes hasta esa fecha para evaluar la prevención de recaídas, se demostró que la tasa de recaídas fue significativamente menor en un año para el antidepresivo (23%), en comparación con el placebo (51%).[1][10]

En 2011, *Fountoulakis* y *Möller (2011)* recalcularon y reinterpretaron los datos del estudio de *Kirsch* y concluyeron que la "*significancia clínica"* era mayor para cada agente por separado *(en función del método de cálculo).*

Además, se aclara que en el estudio de *Kirsch* no se informó si existió *"significancia clínica"* para la venlafaxina y para la paroxetina. Aun así, son correctas las cifras bajas informadas para fluoxetina y para nefazodona.

De esta manera los autores (*Fountoulakis y Möller)* concluyeron que el metaanálisis de *Kirsch* de 2008 tuvo errores importantes en los cálculos, con comunicación de los resultados y conclusiones selectivas, injustificadas y exageradas.[1][11]

En 2011, *Vöhringer* y *Ghaemi* hicieron otro reanálisis del estudio de *Kirsch y col. (2008),* tomando los mismos **ECA´s** de la base de datos de la **FDA** analizados por dichos autores. Este nuevo análisis mostró que el beneficio antidepresivo no solo se observa en la depresión severa, sino también en la depresión moderada, mientras que, por otro lado, confirmaron la falta de beneficio de los antidepresivos sobre el placebo en la depresión leve. [1][12]

En 2012, *Gibbons y col.* examinaron los datos de diferentes **ECA´s** efectuados a doble ciego y contra placebo para fluoxetina y para venlafaxina.

EN PACIENTES ADULTOS Y GERIÁTRICOS

se detectó un **27,7%** más de mejoría con antidepresivos, en comparación con placebo.

TASAS ESTIMADAS DE RESPUESTA

58,4%	ANTIDEPRESIVOS
39,9%	PLACEBO

El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 5,41.[1][13]

Las tasas de remisión *(HAM-D con puntaje de 8 o menos)* fueron del **43% con los antidepresivos** y de **29,3% para el placebo,** con una diferencia estadísticamente significativa. El NNT para la remisión fue de **7,3.**

En las conferencias que dictó en Buenos Aires en 2013 y 2015, el *Prof. Alan Schatzberg* resumió esta problemática, citando trabajos de *Papakostas* y *Fava (2009)* y de su autoría *(Schatzberg, Roose, 2006).*

En el primero de estos se examinó si la probabilidad de recibir placebo influye en los resultados de la eficacia antidepresiva en el **TDM**. Con tal objetivo se realizó una búsqueda de publicaciones en las bases de datos de Medline/PubMed de **ECA** a doble ciego, controlados con placebo, sobre antidepresivos para el tratamiento del **TDM**. Se seleccionaron **182 ECA´s** (n = 36 385), con los siguientes resultados: [1][14][15]

1

TASAS DE RESPUESTA AGRUPADAS DE TRABAJOS PUBLICADOS DE FÁRMACOS Y PLACEBO
(entre 1980 y 2007)

53,8%	ANTIDEPRESIVOS
37,3%	PLACEBO

($p < 0.0001$)

2

La probabilidad de recibir placebo, el año de publicación *(la respuesta a placebo aumentó a lo largo de los años)* y la severidad inicial *(en la línea de base)* fueron predictores independientes de la tasa de respuesta a los antidepresivos, en comparación con el placebo. Específicamente, la mayor probabilidad de recibir placebo, la mayor severidad inicial y un año temprano de publicación predijeron mayor separación de la eficacia del antidepresivo frente al placebo.

En el trabajo de Schatzberg y Roose de 2006 se observa que la respuesta al placebo frecuentemente es alta en los estudios de población geriátrica o de niños.

Sobre esta base, en las conferencias antes mencionadas, *Schatzberg* concluyó que las fallas con los ensayos de antidepresivos frecuentemente reflejan tasas altas de respuesta con placebo, errores en los criterios de inclusión *(considerando, entre otros factores, los síntomas de severidad en la línea de base),* escasez de datos sobre la dosis terapéutica y los niveles en sangre y problemas en la validación de los objetivos.

Como mencionamos al inicio de este trabajo, la discusión sobre la eficacia de los antidepresivos, queda contundentemente demostrada a través de la revisión sistemática y metaanálisis en red, recientemente publicada, la cual constituye el estudio más exhaustivo realizado hasta la actualidad sobre la eficacia y aceptabilidad comparativa de antidepresivos para el tratamiento agudo de adultos con **TDM** *(Cipriani 2018)*[2]

Incluso entre los investigadores de este amplio trabajo participó *John PA Ioannidis* quien, previamente había criticado la metodología de los estudios en un artículo del 2008 *(Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine en 2008)* [8]
Los investigadores, analizaron los **ECA´s** controlados con placebo y/ o con otra sustancia activa de **21 antidepresivos,** utilizados para el tratamiento agudo de adultos con **TDM**, desde 1979 hasta el 8 de enero de 2016. Para tal fin realizaron una búsqueda en las principales bases médicas de datos *(Cochrane, CINAHL, Embase, LILACS, MEDLINE, PsycINFO),* sitios web de agencias reguladoras y registros internacionales para estudios publicados e inéditos.[2]

Se identificaron **28.552 citas** y de estas se incluyeron **522 ensayos** con **116.477 participantes.** De esos **522 ECA´s, 86 eran estudios no publicados,** que hallaron en los registros de estudios clínicos y en los sitios web de la industria farmacéutica, y otros **15 a través de comunicaciones personales y revisiones.** Los autores también pidieron los datos no publicados de los estudios que encontraron.

Los investigadores analizaron tanto **ECA´s** controlados con placebo como con otra sustancia activa *(comparativos cabeza a cabeza)* como mencionamos previamente usaron una técnica de metaanálisis en red, que permite que se comparen múltiples tratamientos tanto directa como indirectamente entre los distintos estudios con un fármaco de comparación común. Examinaron no solo la eficacia, sino qué tan bien tolerado había sido el tratamiento *(aceptabilidad).*

Una de las conclusiones a las cuales llegaron los investigadores es que todos los antidepresivos fueron más eficaces que el placebo en adultos con **TDM**.

Se encontraron diferencias mínimas entre los fármacos activos cuando se incluyeron los **ECA´s** controlados con placebo en el análisis, mientras que hubo más variabilidad en la eficacia en la aceptabilidad en los ensayos comparativos *(cabeza a cabeza).*

Entre los estudios comparativos, la vortioxetina figura entre los fármacos más eficaces y con mejor tolerabilidad.

Los otros antidepresivos que se ubican entre los más efectivos en estos estudios son la agomelatina, la amitriptilina, el escitalopram, la mirtazapina, la paroxetina y la venlafaxina, mientras los que lograron la mejor tolerabilidad, además de la vortioxetina, son la agomelatina, el citalopram, el escitalopram, la fluoxetina y la sertralina.[2]

REFERENCIAS

1 *"Medicina basada en la evidencia. Importancia y aplicación". En: Alvano S.A. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 377-395.*

2 *Cipriani A, et al.Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis.Lancet. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366.*

3 *Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 358(3):252-260, 2008.*

4 *Michael E. Thase, Atul R. Mahableshwarkar, Marianne Dragheim, Henrik Loft and Eduard Vieta, A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials of Vortioxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder in Adults, European Neuropsychopharmacology, www.dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.007*

5 *Lundbeck. Brintellix (vortioxetine). Sumary of product characteristics EMEA; 2013.*

6 *Alvano S.A. VORTIOXETINA: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE. 1º parte: Eficacia de la vortioxetina. PROGRESS IN MIND. LUNDBECK Argentina. 1061609059. 2017*

7 *Kirsch I , Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a metaanalysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 5(2):e45, 2008.*

8 *Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? Philos Ethics Humanit Med. 2008 May 27;3:14.*

9 *Hart B, Lundh A, Bero L. Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses. BMJ 344:d7202, 2012. Huedo-Medina TB, Johnson BT, Kirsch I. Kirsch et al.'s (2008) calculations are correct: reconsidering Fountoulakis & Möller's reanalysis of the Kirsch data. Int J Neuropsychopharmacol 15(8):1193-1198, 2012.*

10 *Williams N, Simpson AN, Simpson K, Nahas Z. Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. Hum Psychopharmacol 24(5):401-408, 2009.*

11 *Fountoulakis KN, Möller HJ. Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. Int J Neuropsychopharmacol 14(3):405-412, 2011.*

12 *Vöhringer PA, Ghaemi NS. Solving the antidepressant efficacy question? Effect sizes in major depressive disorder. Clin Ther 33(12):B49-B61, 2011.*

13 *Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 69(6):572-579, 2012.*

14 *Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind,randomized clinical trials in MDD. Eur Neuropsychopharmacol 19(1):34-40, 2009.*

15 *Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. Am J Geriatr Psychiatry 14(4):361-370, 2006.*

Lundbeck
PROGRESS IN MIND.

100

LUNDBECK
100
1915 - 2015

1111809014

Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2858 PB, (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar

